Aus dem Strahleninstitut (Prof. Dr. Voltz) der Universitätsfrauenklinik München (Vorstand: Prof. Dr. Heinrich E y m e r).

Das Problem der Reizwirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen

mit besonderer Berücksichtigung der Strahlenbehandlung der bösartigen Geschwülste

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
verfaßt und einer
Hohen medizinischen Fakultät
der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Joseph Gstoettner
Medizinalpraktikant zu München.

1938

Pilger-Druckerei G. m. b. H., Speyer a. Rh.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München.

Berichterstatter: Professor Dr. Heinrich Eymer.

*

Tag der mündlichen Prüfung: 7. Juni 1937.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Disposition.

A Einführung 5

B I. Einleitung: Beobachtungen über Wildwerden von Tumoren nach Bestrahlung 5

II. Abhängigkeit der Reizwirkung von der Strahlendosis . . 7

III. Das Arndt-Schulz'sche Gesetz 7

IV. Definition des Begriffes Reiz. Wachstums- und Funktionsreiz 7

V. Untersuchungen über die Gültigkeit des Arndt-Schulz'schen Gesetzes für die Strahlenbiologie 9

VI. Theorien über die Wirkungsweise der Röntgen- und Radiumstrahlen auf lebendes Gewebe 10

VII. Stellungnahme der einzelnen Autoren zum Reizproblem . 10

VIII. Therapeutische Anwendung der Schwachbestrahlung im Sinne eines Funktionsreizes auf den verschiedensten klinischen Gebieten 13

C Versuche zur Klärung des Reizproblems. 16

I. Versuche an Pflanzen 17

II. Versuche an Tieren 18

III. Beobachtungen und Untersuchungen an menschlichen Geweben und Organen 20
a) Innersekretische Drüsen
b) Andere menschliche Gewebe und Organe
c) Tumoren

IV. Tierexperimentelle Untersuchungen zum Reizproblem bei Tumoren 23

D Zusammenfassung. 25

A. Einführung.

Zu dem modernsten Rüstzeug der Therapie gehören zweifelsohne die Röntgen- und die Radiumstrahlen. Ihre Anwendung bei vielen gutartigen Erkrankungen und vor allem bei den malignen Tumoren zeigt so schöne Erfolge, daß sie ein wertvolles Hilfsmittel in der Hand des Arztes darstellen und aus den neuzeitlichen Heilmethoden nicht mehr wegzudenken sind. Gleichzeitig mit den Fortschritten der Technik wurden auch die „Kinderkrankheiten" dieser noch relativ jungen Wissenschaft überwunden, sodaß die anfangs beobachteten Strahlenschädigungen heute sicher vermieden werden können. Infolge ungenauer Dosierungsmöglichkeit und mangelnder Erfahrung traten früher, besonders bei der Strahlenbehandlung der bösartigen Geschwülste, oft nicht die erwünschten Erfolge zutage. Beschleunigtes Tumorwachstum erweckte den Anschein, als käme den Strahlen nicht nur eine heilende, sondern auch eine reizende Wirkung zu. Die kritische Betrachtung dieses Reizproblems an Hand der Literatur wurde mir zur Aufgabe gestellt.

B. I. Beobachtungen über „Wildwerden" von Tumoren nach Bestrahlung.

Nachdem jahrelang an der zerstörenden und abbauenden Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen keinerlei Zweifel bestand, tauchte plötzlich in den Jahren 1910/11 ein ganz neues Problem in der biologischen Betrachtung der Wirkungsweise von Röntgen- und Radiumstrahlen auf. Klinische Erfahrungen und experimentelle Ergebnisse hatten nämlich dazu geführt, der Strahlenenergie, wenn sie in kleinen Dosen dem Körper appliziert wird, auch eine das Leben der Zelle fördernde Eigenschaft zuzuschreiben; man sprach von einer „Reizwirkung" der Röntgen- und Radiumstrahlen. Bisher hatte man sich nämlich die Wirkung dieser Strahlen bei der Bekämpfung maligner Tumoren recht einfach vorgestellt. Daß sie eine zell- und gewebzerstörende war, stand fest. Die allgemeine Feststellung lautete, daß die Strahlen ein Gewebe als Reiz treffen, die Strahlenwirkung also eine Reizwirkung im allgemeinen

Sinne sei.Wie alle Reizwirkungen läßt sie bestimmte Abstufungen und von diesen wieder abhängige Reizerfolge erkennen, sodaß rein theoretisch genommen, Übergänge von Erregung zur Lähmung bis zur völligen Vernichtung am Erfolgsorgan, dem bestrahlten Gewebe, zu erwarten seien. Im engen Zusammenhang mit der Annahme einer direkten Vernichtung der Karzinomzellen z. B. durch die Strahlen stand die weitere Annahme, daß geringe Dosen eine Reizwirkung, bestehend in beschleunigter Wucherung des Krebses, hervorbringen könnten. Französische Autoren wie Bergonié und Tribondeau vertraten wohl als erste diesen Standpunkt, während in Deutschland schon ziemlich früh Gynäkologen wie Seitz und Wintz behaupteten, daß nach Dosen, die unterhalb von 110 % der HED, der Ca-Dosis, lagen, Uteruskarzinome nicht zurückgebildet wurden, sondern im Gegenteil schneller wuchsen und metastasierten. Man sprach vom „Wildwerden" eines Tumors. Seitz und Wintz hatten die Ca-Reizdosis mit 35-40 % der HED bestimmt und Kehrer behauptete, daß an Stellen des Gewebes, wo die auf das Ca einwirkende Impulsstärke auf den Wert von 0,7 mg Radiumelement gesunken ist, eine Reizdosis verabfolgt wird. Ein oft angeführtes Beispiel dafür waren die Veröffentlichungen von Ritter und Lewandowsky: Hautmetastasen eines Ovarialkarzinoms wurden an verschiedenen Stellen mit verschiedenen gefilterten Röntgenstrahlen und unterschiedlicher Zeit bestrahlt. Nach dem Tode der Frau, 5 Wochen nach der Bestrahlung, fand sich eine deutliche Wucherung der Krebszellen an den mit den schwächsten Dosen bestrahlten Stellen, an den stärker bestrahlten keine Wucherung, an den am stärksten bestrahlten Partien sogar ein Rückgang des Karzinoms.

Begreiflicherweise löste die Veröffentlichung dieser Beobachtungen heftige Meinungsverschiedenheiten aus, denn die Bedeutung dieses Reizproblems für die Strahlentherapie maligner Geschwülste lag ja auf der Hand. Bald zeigte sich jedoch diese Strahlenreizung auch von einer erfreulichen Seite. Die Behebung ameno- und oligomenorrhoeischer Zustände durch Schwachbestrahlung der Ovarien, die diuretische Wirkung kleiner Röntgendosen bei schwerer Nephritis mit Anurie und andere mehr wurden auf eine funktionelle Reizwirkung geringer Strahlendosen zurückgeführt und mußten unbedingt als therapeutische Erfolge gewertet werden. In der Folge fand daher diese beobachtete Reizwirkung auch ihren Eingang in die Therapie. Die Reiz- oder Schwachbestrahlung wurde dort versucht, wo die Steigerung oder Föerung eines unterfunk-

tionierenden Zellsystems notwendig erschien. Während also die Starkbestrahlung, mit der Ca-Dosis z. B., die Ausschaltung und Vernichtung bestimmter Zellarten erstrebte, oder anders ausgedrückt, die Zellen im bionegativen Sinne zu beeinflussen versuchte, ging die Reizbestrahlung darauf aus, im biopositiven Sinne auf die Zellen einzuwirken und eine Anregung und Steigerung der Zellfunktionen zu erreichen.

II. Abhängigkeit der Reizwirkung von der Strahlendosis.

Die Wirkung der Strahlen wurde ganz allgemein in zweifacher Weise erklärt, zum Teil als Zellschädigung (Degeneration, Nekrobiose), zum Teil als Reizwirkung. Wenn man sich vergegenwärtigt, wovon die verschiedene Wirkung abhängig ist, so ergeben sich, wie überall in der Biologie, mehrere Faktoren, die den Erfolg bedingen. Wohl die größte, aber nicht allein ausschlaggebende Bedeutung kommt der verabreichten Strahlendosis zu, bezw. der absorbierten Strahlenmenge, denn ihr ist die biologische Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen annähernd proportional.

III. Das Arndt-Schulz'sche Gesetz.

Die Strahlenbiologie nahm zur Erklärung dieser beobachteten Reizwirkung die Gültigkeit des Arndt-Schulz'schen biologischen Grundgesetzes an. Dieses ursprünglich pharmakologisch gedachte Gesetz lautet: Schwache Reize fachen die Lebenstätigkeit an, mittelstarke fördern sie, starke hemmen sie und stärkste heben sie auf.

IV. Definition des Begriffes „Reiz". Wachstums- und Funktionsreiz.

Was soll man nun unter „Reiz" im Sinne der Physiologen verstehen? Verworn gibt in seiner „Allgemeinen Physiologie" folgende Definition: „Jede Veränderung der äußeren Bedingungen, die das Leben eines Organismus bestimmen, kann als Reizung betrachtet werden." G. Schwarz empfiehlt, um die Dehnbarkeit des Begriffes nicht zum Gegenstand eines Wortgefechtes zu machen, den Ausdruck „Simulation" an Stelle „erregend" oder „fördernd". Viele Autoren sprechen auch nur von „Förderung", Cattani führte den Ausdruck „biopositive Strahlenwirkung" in die Literatur ein. Jede

Veränderung der äußeren Bedingungen, also ein Reiz, kann in der Zelle an verschiedenen Punkten angreifen. Virchow hat jeder Zelle drei Lebensäußerungen oder Zentren zugeschrieben:

1. ein Ernährungs- oder nutritives Zentrum,
2. ein Wachstums- oder formatives Zentrum,
3. ein Funktionszentrum.

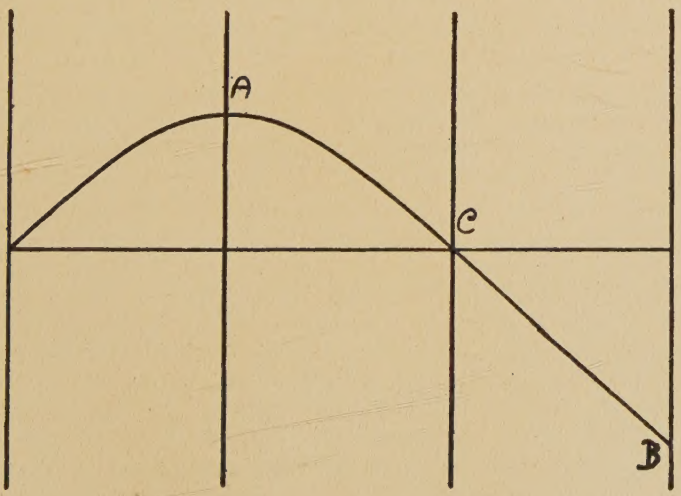
Diese drei Funktionen der Zelle sind nun so untereinander verkoppelt, daß eine Änderung der einen unbedingt die andere beeinflussen muß. Leidet die Ernährung not, so kann die Zelle nicht wachsen und funktionieren, hat die Funktion aufgehört, so muß die Zelle atrophieren. Da nun das Wachstum und die funktionelle Tätigkeit (Sekretion, Fermentbildung, Stoffwechsel) im Vordergrunde stehen und die größte Bedeutung haben, spricht man in der Literatur von Wachstumsreizen und von Funktionsreizen, wodurch eindeutig festgelegt ist, in welcher Richtung sich ein Reiz auf das bestrahlte Gewebe auswirkt.

Da nun jede Zelle auf das Optimum der Lebensbedingungen eingestellt ist, und nur auf den ihr adäquaten Reiz maximal und optimal reagiert, halten Holzknecht und Pordes überhaupt jede fördernde Wirkung für ausgeschlossen, denn die Reize können in keiner Weise gesteigert, höchstens der Ablauf der Lebensvorgänge beschleunigt werden, aber nur unter schädlicher Wirkung auf die Zelle, die eben gerade in dieser Beschleunigung ihren Ausdruck findet. Vor allem Pordes ist der Ansicht, daß die experimentell erzielten Entwicklungs- und Wachstumsbeschleunigungen keine Förderung darstellen, sondern vielfältige Schädigungen, bei denen ein Symptom unter vielen die Beschleunigung des Wachstums ist, wobei dieselbe aber auch durch Schädigung der wachstumshemmenden Momente zustandekommen kann. Eine ähnliche Theorie entwikkelt Nemenow: Nach ihm hat jede Zelle eine bestimmte Lebensperiode, in der sie für eine Steigerung der Zellfunktion durch eine bestimmte Strahlendosis empfänglich ist; allerdings folgt auf diese Funktionssteigerung gewöhnlich eine verschieden langdauernde Herabsetzung der Funktion. Die Strahlen erschöpfen, je nach der Dosis langsamer oder schneller, die Energie der Zelle, d. h. sie vermindern die Fähigkeit derselben, ihren Stoffwechsel im Gleichgewicht zu halten. Die Prozesse im Innern der Zelle verlaufen in schnellerem Tempo, die Zelle altert, „ihre Lebensbahn schneller als in der Norm durchsausend".

V. Untersuchungen für die Gültigkeit des Arndt-Schulz'schen Gesetzes für die Strahlenbiologie.

Würde die biologische Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen dem obengenannten Arndt-Schulz'schen Gesetz folgen, dann könnte man die Strahlenwirkung durch eine Kurve darstellen, wie es Voltz getan hat (Abb. 1). Sie enthält einen aufsteigenden und absteigenden Schenkel und durchläuft zweimal den Nullpunkt. Die Intensität der Reizung, auf die es ja bei der Reizdosierung ankommt, hätte also einen Indifferenz- oder Nullpunkt (C), bei welchem auch die Wirkung Null ist. Ist die Dosis klein, dann ist die Wirkung positiv, also nach oben gerichtet (A), während sie bei großen Dosen umgekehrt und in dieser Richtung unbegrenzt nach der negativen Seite wächst (B). Die Pharmakologie kennt ja eine größere Anzahl von Mitteln, die in kleinen Dosen anregen und in großen Dosen lähmen, also analog dieser Kurve wirken. Ich erinnere nur an Arsen, Phosphor, Atropin u. a. m. Nather und Schinz manchen nun darauf aufmerksam, daß es nach dieser graphischen Darstellung eine Dosis C geben muß, bei der auch die Wirkung gleich Null ist, also genau wie bei der Dosis Null, d. h., daß es eine bestimmte Menge Röntgenlicht gibt, die keine

Abbildung 1.



Wirkung hat und wohl auch wiederholt appliziert keine ausüben wird; eine Konsequenz, die nicht zu erklären ist. Ändert sich also die Intensität des Reizes, so ändern sich gleichzeitig die Werte der Lebensbedingungen und zwar so, daß das Reizmaximum schließlich zum Aufhören des Lebens der Zelle führt.

VI. Theorien über die Wirkungsweise der Röntgen- und Radiumstrahlen auf lebendes Gewebe.

Über die Art und Weise, wie die Röntgen- und Radiumstrahlen überhaupt wirken, existiert eine Menge Theorien, von denen nur die wichtigsten erwähnt seien. Nach der Anschauung von Dessauer wirkt die Strahlenenergie auf einzelne Moleküle der Gewebskolloide im Sinne einer punktförmigen Wärmekonzentration an den Absorptionsstellen, die nach den Gesetzen der Wahrscheinlichkeit über das ganze bestrahlte Gebiet verteilt sind. Diese von Dessauer sog. Punktwärme hat nun nach Caspari eine auf minimalen Raum beschränkte Eiweißgerinnung zur Folge. Es entstehen dadurch an den betroffenen Zentren in der Zelle Stoffe, die Caspari Nekrohormone nennt. Diese Nekrohormone, die nicht nur bei Strahlenwirkung, sondern überhaupt im Leben der einzelnen Zellen als katabiotisches Produkt entstehen — ähnlich den von Haberlandt nach traumatischer Einwirkung auf pflanzliche Zellen nachgewiesenen Wundhormonen — üben nun eine formative oder funktionelle Wirkung auf andere Zellen und Gewebe aus.

Czepa und Kramer deuten die Strahlenwirkung als Proteinkörper-Reiztherapie (Weichhardt) und betrachten die Röntgen- und Radiumstrahlen als „Proteinkörper-Äquivalent".

VII. Stellungnahme der einzelnen Autoren zum Reizproblem.

Die Möglichkeit, irgendwelche Zellfunktionen zu steigern, ist nach Autoren wie Seitz und Wintz, Lazarus, Flatau, Stephan und Opitz eine Frage der Dosierung. Seitz spricht in dieser Hinsicht von einer Änderung der Zelltätigkeit durch kleine Strahlenmengen im Sinne einer physiologischen Vermehrung der normalen Tätigkeit, also von einer Leistungssteigerung, und glaubt, daß durch Röntgen- und Radiumstrahlen in geeigneten Dosen — er gibt für das Ca 35—40% der HED an — das Protoplasma aktiviert wird,

ähnlich der schon genannten Reizkörpertherapie mit artfremdem Eiweiß. Jede andere kleine Dosis als die Karzinomdosis (110% HED) ist für ihn insofern bedeutungsvoll, als sie durch eine zu geringe Menge absorbierter Strahlung als Tumorzellreiz im Sinne eines Wachstumsreizes ist.

Paul Lazarus fordert, daß der Strahlenreiz von Fall zu Fall der Reaktionsfähigkeit des Gewebes angepaßt werden soll. Kleine und mittlere Dosen müssen dort angewandt werden, wo Hypofunktion oder Prozesse mit deutlicher Heiltendenz vorliegen, wo also eine Reizung oder Anregung notwendig erscheint, während große Dosen bei Hyperfunktion und bei Neubildungen eine Destruktion und Reduktion bewirken. Er ist der Ansicht, daß der Strahl in mittlerer Dosierung die kranken unspezifischen und spezifischen (innersekretorische Drüsen) Zellen zum Absterben bringt und dementsprechend die Bildung spezifischer und unspezifischer Anregungsstoffe und Degenerationen sowie Funktionssteigerung hervorruft. Ebenso ist eine Funktionsherabsetzung nach Starkbestrahlung die Folge von anatomischen Veränderungen des Drüsenparenchyms: es fällt ein mehr oder weniger großer Teil der funktionierenden Zellen aus. Eine Reizdosis der Röntgen- und Radiumstrahlen leugnen Jüngling, Martius und Opitz mit ihren Schülern, vor allem aber Holzknecht und Pordes. Nach ihnen sind alle Strahlenwirkungen auf die Zelle Schädigungen, auch wenn sie noch so minimal sind und den Eindruck der Funktionssteigerung und des vermehrten Wachstums hervorrufen.

Meines Wissens haben sich schon 1913 auf dem internationalen Kongreß in London Kienböck und Béclère gegen die Möglichkeit einer derartigen Reizwirkung ausgesprochen, während Holzknecht und Pordes auf dem Röntgenkongreß 1923 gegen die Gültigkeit des Arndt-Schultz'schen Grundgesetzes für die Strahlenbiologie Stellung nahmen und so jede Reizwirkung verneinten. Sie stellten fest, daß das Arndt-Schultz'sche Gesetz nicht Allgemeingültigkeit besitze, sondern auch von vielen Pharmakologen und Biologen nicht als Gesetz betrachtet wird. „Aus dem Umstand, daß etwas schadet, darf man absolut nicht folgern, daß es eine Menge gibt, in welcher dasselbe Mittel nützt" (Holzknecht). Das Hauptargument all dieser Gegner des Reizproblems gipfelt aber in der Tatsache, daß bis jetzt noch niemand den eindeutigen Beweis erbracht hat, daß ein Karzinom bei geringen Strahlendosen, seien es Röntgen- oder Radiumstrahlen, ein stärkeres oder gar schrankenloses Wachstum

gezeigt hätte. Sie erinnern vor allem auch an die Anfangszeiten der Strahlentherapie, in welchen maligne Tumoren mit so kleinen Dosen bestrahlt wurden, daß, hätte das Reizproblem Gültigkeit, keine therapeutischen Erfolge hätten sichtbar werden dürfen, sondern nur noch stärkeres Wachstum der Geschwülste. Es sei paradox genug, daß die Lehre von der Reizwirkung erst mit den großen Dosen aufgetaucht ist. Zur Erklärung eines stärkeren Wachstums maligner Tumoren nach Bestrahlung genüge auch die Annahme einer Depression oder des Fortfalles derjenigen Regulatoren, die das Wachstum hemmen. Eine solche Regulation muß vorhanden sein, „sonst würden die Bäume in den Himmel wachsen" (Pordes). Die erste und unmittelbare Wirkung schwacher Röntgen- und Radiumbestrahlung ist also nur eine schädigende, jede beobachtete Reizwirkung entsteht auf dem Umweg primärer Zellschädigung.

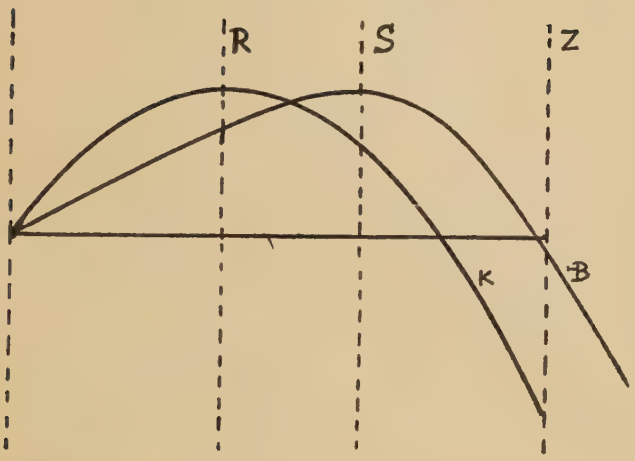
Jüngling, der ebenfalls die Existenz einer Ca-Reizdosis verneint, macht darauf aufmerksam, daß eine Verabreichung niederer Dosen niemals zum Wildwerden eines malignen Tumors führt, denn „. . . sonst müßten unsere meisten Ca in irgendwelchen Ausläufen wild werden, wenn man an die Streustrahlung denkt, die von jedem Strahlenkegel nach der Peripherie zu ausstrahlt."

Viele Autoren suchen das zweifellos von vielen Röntgenologen beobachtete stärkere Tumorenwachstum nach Bestrahlung dadurch zu erklären, daß auch ohne irgendeine Reizeinwirkung maligne Geschwülste nicht immer gleichmäßig wachsen, sondern oft sprunghaft, besonders gegen das Ende zu, sodaß also nach einer scheinbaren Latenzperiode plötzlich ein schrankenloses Wachstum auftritt.

Werner und andere lassen die Strahlenwirkung abhängig sein auch von der Art des bestrahlten Gewebes. Sie nehmen an, daß eine kleine Dosis das Bindegewebe nur wenig, den Krebs aber zum stärkeren Wachstum anreizt (R) (Abb. 2), während größere Dosen (S) den Tumor bereits beträchtlich schädigen, auf das Bindegewebe jedoch einen wachstumsfördernden Reiz ausüben, sodaß es die geschädigten und zerstörten Zellen ersetzt. Auch dieser Vorgang läßt sich in einer Kurve darstellen, worin K den Krebs, B das Bindegewebe bedeutet. Bei Z würde demnach sowohl das Krebs- als auch das Bindegewebe zerstört werden.

Einen anderen Weg, eine Reizwirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen zu erklären, geht Caspari. Er ist der Ansicht, daß

Abbildung 2.



die Strahlenwirkung nicht als ein direkter, sondern als ein indirekter Reiz aufgefaßt werden darf. Das Zustandekommen der Reizwirkung erklärt er, wie schon oben angedeutet, durch die infolge der Bestrahlung entstehenden Reizstoffe, welche er Nekrohormone (Haberlandt) nennt. Das Arndt-Schulz'sche Gesetz müßte also nach Caspari nicht lauten: „Kleine Strahlendosen reizen, große lähmen", sondern: „Kleine Dosen Nekrohormone reizen, große lähmen, größte töten." Nach seiner Anschauung gibt es allerdings auch direkte, reine Reizdosen. Diese liegen aber weit unterhalb des Quantums der strahlentherapeutischen Energie. Sie gehören in das Gebiet der Mikroradioaktivität und werden therapeutisch bei der Emanationsbehandlung und bei den radioaktiven Bädern ausgenützt.

VIII. Therapeutische Anwendung der Schwachbestrahlung im Sinne eines Funktionsreizes auf den verschiedensten klinischen Gebieten.

Einer der begeistertsten Anhänger der Reizwirkung von Röntgen- und Radiumstrahlen im Sinne einer Funktionssteigerung ist Stephan. Er versteht unter Reizwirkung weniger die Einwirkung kleiner Dosen als vielmehr eine gewisse Allgemeinwirkung der

Strahlen auf den Organismus. In einer seiner Arbeiten betont er ausdrücklich, „... daß kein Zweifel darüber bestehen kann, daß die Reizbestrahlungen begrifflich nicht zusammenfallen mit der Anwendung kleiner Strahlenmengen". Nach ihm ist der Strahleneffekt nicht nur von Strahlenart und Strahlenmenge, sondern auch von der Widerstandskraft der einzelnen Zelle abhängig. Damit erklärt er die verschiedene Strahlenwirkung auf gesunde und kranke Zellen, durch welche die einen geschont, die anderen getötet werden, während das Bindegewebe zur reaktiven Wucherung angeregt werden soll, aber nur bei richtiger Dosierung. Die Anregung der entzündlichen Heilungsvorgänge sucht Stephan durch seine Milzreizbestrahlung zu erreichen. Er begründet sie damit, daß die Milz bei allen Infektionen eine hervorragende Rolle spielt, wobei er annimmt, daß durch die Bestrahlung die spezifischen Opsonine des Blutserums vermehrt werden, daß beim Zugrundegehen der Lymphocyten vielleicht baktericide Substanzen frei werden, oder daß möglicherweise die Toxine der Bakterien durch Strahlen geschädigt werden. Ebenso wichtig ist die Reizbestrahlung der Milz für die Heilung des Ca, denn die Geschwulstzellen werden in der Milz vernichtet. Durch Unterstützung dieses Kampfes hofft er Stoffe frei zu machen, die das Wachstum des Bindegewebes anregen und dadurch zur Heilung beitragen. Auf diese Weise entwickelt er zwar eine Menge Theorien über den Funktionsreiz, jedoch sind die klinischen Ergebnisse neuerdings auch noch auf anderem Wege zu erklären.

Aus dieser Beobachtung, daß die Strahlen bei geeigneter Dosierung und unter sonst günstigen Umständen auf Zellen, Organe und ganze Organismen funktions- und entwicklungsfördernd wirken könnten, und daß die Wirkung nicht allein eine direkte, sondern auch indirekte, je nach der Bedeutung des bestrahlten Organes für den Organismus ist, erwuchsen der Radiotherapie immer weitere Anwendungsgebiete und führten nun zur Verwendung der Röntgenstrahlen auf nahezu allen klinischen Gebieten. Sehr intensiv hat sich vor allem Stephan mit diesen Fragen beschäftigt. Nach ihm soll der Begriff „Funktionsreiz" eindeutig aussagen, daß die direkte Einwirkung von Strahlenenergie eine Erhöhung der normalen Zellfunktion unabhängig vom Wachstum der Zelle bewirkt, während der „Wachstumsreiz" einheitlich eine Steigerung des Zellwachstums bedeutet. Darunter könnte zweierlei verstanden werden: 1. eine Beschleunigung, 2. eine eigentliche Vermehrung des Wachstums. Da sich aber für Letzteres keinerlei Grundlagen und Ana-

loga finden, soll unter Reizwirkung der absorbierten Strahlenmenge nur eine Beschleunigung des Wachstums verstanden werden. Die praktische Anwendung seiner Theorien bestand vor allem in Reizbestrahlung der Milz bei hämorrhagischen Diathesen und der Nieren bei Anurie infolge Nephritis. In beiden Fällen erzielte er Heilung. Für die Milz nahm er folgende Erklärung an: Die Milz ist das Zentralorgan der Blutgerinnung, denn die Retikulumzellen sind die Mutterzellen des sog. Fibrinfermentes, das zusammen mit einem Aktivator für die Blutgerinnung von Bedeutung ist. Die Röntgenbestrahlung der Milz mit schwachen Dosen übt auf die Funktion des R. E.-Systems der Milz eine spezifische Reizwirkung aus; sie steigert einerseits die Konzentration der Gerinnungsfaktoren (Ferment + Aktivator) und erhöht andererseits den Kapillartonus (physiologische Steigerung der Blutgerinnung). Bald fanden aber andere Autoren, daß auch die Bestrahlung fast aller großen Körperorgane (Szenes: Struma, Tichy: Leber, Nigst: Lunge, Abdomen und viele andere) eine Beschleunigung der Blutgerinnung hervorruft. Nigst, Wohlich, Lotsch, Scholten und Voltz, Neuffer und andere erklärten, daß die Milz kein Zentralorgan der Blutgerinnung sei, daß die gerinnungsfördernde Wirkung der Strahlen nicht die Folge eines Funktionsreizes auf die Milz sein könne, sondern der vermehrten Thrombokinasebildung infolge des Leuko- und Lymphocytenverfalls die Erfolge zuzuschreiben seien. (Untersuchungen Heinickes). Die erzielte Wirkung erklärt sich also aus der zellzerstörenden, nicht aus der funktionssteigernden Eigenschaft der Strahlen. Aus einer „Reizbestrahlung" wurde eine „therapeutische Milzbestrahlung".

Ähnlich lag es bei der Niere: Stephan erklärte die nach der Bestrahlung auftretende Diurese als Folge eines direkten Funktionsreizes auf die Glomerulus- und Tubulusepithelien, die nach seiner Meinung infolge entzündlicher Hemmungen mangelhaft harnpflichtige Substanzen ausscheiden. Seiner Ansicht stehen aber zwei andere entgegen: Pordes hat auf dem Röntgenkongreß 1923 die Diurese dadurch zu erklären versucht, daß in der entzündeten Niere durch das lymphocytäre Infiltrat die Gefäße und Harnkanälchen gedrosselt seien und die Röntgenstrahlen nun dieses Infiltrat zerstören. Vollhard behauptet auf demselben Kongreß, die Anurie sei durch Gefäßspasmen hervorgerufen, worauf aber Holzknecht darauf hinwies, daß auch unter diesen Umständen nicht von einem Funktionsreiz gesprochen werden könne, denn es sei ja be-

kannt, daß den Röntgenstrahlen auch eine spasmolytische Wirkung zukomme.

Eine ganze Reihe von Autoren stützte sich auf diese Beobachtungen und verwendete die Schwachbestrahlung aller möglichen Organe bei den verschiedensten Anlässen. So bestrahlte Stettner mehrere im Wachstum zurückgebliebene Kinder mit der sog. Hypophysendosis und sah in einem Falle eine deutliche Anregung des Längenwachstums, während die übrigen nur eine stärkere und schnellere Bildung der Knochenkerne zeigten.

Nicht zuletzt versuchte man auch in der Gynäkologie mit kleinen Strahlendosen eine anregende Wirkung zu erzielen, wobei sich als dankbarstes Gebiet die Amenorrhoe erwies. Fast gleichzeitig wurden an den verschiedensten Kliniken primäre und sekundäre Amenorrhoeen bestrahlt. Die Ergebnisse waren sehr unterschiedlich, viele Autoren sahen schöne Erfolge, andere wieder nichts. Da es sich bei der Amenorrhoe und Hypomenorrhoe in der Hauptsache um eine Unterfunktion der Ovarien handelt, haben die Röntgenstrahlen bei diesen Störungen die Aufgabe, einen Reiz auf die Eierstocksfunktion auszuüben und seine Leistung zu steigern. Von 177 Fällen konnte z. B. Thaler 112 längere Zeit weiter beobachten, bei 80 bestrahlten und nachkontrollierten Patientinnen mit Amenound Hypomenorrhoe sah er fünfmal während der ersten Monate nach der Bestrahlung Schwangerschaft eintreten. Bei der Erklärung dieser Erfolge denkt er nicht nur an eine einfache Reizwirkung auf die Funktion der Ovarien, sondern auch daran, daß vielleicht irgendwelche Hemmungen beseitigt werden könnten, ohne daß die Vitalität des Follikelapparates direkt beeinflußt wird.

Die größten Bedenken gegen die Reizbestrahlung traten aber erst auf, als man mit der Möglichkeit einer Keimschädigung der Nachkommenschaft rechnen mußte, denn jede Bestrahlung nach der Ovulation muß das freigewordene, reife Ei schädigen. Vor allem die Holzknecht'sche Schule vertritt diesen Standpunkt.

C. Versuche zur Klärung des Reizproblems.

Zur Klärung all dieser Fragen wurden nun eine Menge Versuche unternommen, sodaß über dieses Thema eine ganz beachtliche Literatur zur Verfügung steht.

Als Untersuchungsobjekte wurden sowohl Pflanzen wie Tiere, und zwar von einzelligen Lebewesen angefangen bis zu den kompli-

ziertesten Formen, benützt, ferner auch einzelne Organe von Pflanzen und Tieren, sowie schließlich auch menschliches Gewebe.

I. Versuche mit Pflanzen.

Zu den Autoren, die sich am frühesten mit dem Problem der Einwirkung von Röntgen- und Radiumstrahlen auf die lebende Zelle beschäftigt haben, gehören jedenfalls Maldiney und Thouvenin. Sie bestrahlten Kresse und Wicken, und fanden als Resultat eine gewisse Beschleunigung des Wachstums und der Keimung. Erwin Schwarz bestrahlte gekeimte Bohnen mit ganz kleinen Dosen und konnte dabei ebenfalls eine erhebliche Wachstumsbeschleunigung gegenüber den unbestrahlten Kontrollen feststellen, wobei sich die Wirkung sogar dann noch geltend machte, wenn die Aussaat mehrere Wochen nach der Bestrahlung erfolgte.

Körnicke verwendet als Versuchsobjekt zahlreiche Exemplare verschiedener Samenarten und zwar bestrahlte er zunächst trokkenen, ruhenden Samen, mit verschiedenen Dosen. Er fand als Ergebnis, daß stärkere Strahlendosen zunächst rascher zur Keimung führten als schwächere, jedoch trat später bei den kräftiger bestrahlten Exemplaren Wachstumsstillstand ein, einige starben sogar ab. Im Gegensatz dazu wurden Keimwürzelchen, die aus gequollenem Samen hervorgebrochen waren, schon durch kleine Strahlenmengen in ihrem Wachstum deutlich gefördert, während größere Dosen eine Wachstumshemmung bewirkten. Bei Pflänzchen, die schon im vorgerückten Wachstumsstadium bestrahlt wurden, war keine fördernde Wirkung festzustellen.

Außer diesen angeführten Autoren befaßten sich noch eine Menge anderer mit diesem Problem und glaubten tatsächlich eine Wachstums- und Funktionssteigerung nach kleinen Strahlenmengen feststellen zu können.

Sehr viel Beachtung fanden die Veröffentlichungen von Halberstädter und Simon, weil sie die wachstumsfördernde Wirkung kleiner Röntgendosen sicher zu beweisen schienen. Als Testobjekt diente ihnen Vicia faba equina und Triticum vulgare und zwar teils trockene Samen, teils Keimlinge. Sie gingen so vor, daß sie die Samen zusammen in die Mitte eines Strahlenkegels (30 cm Abstand) brachten und immer eine gewisse Anzahl von ihnen in bestimmten Zeitabständen (1—3—5—10—15—20—min.) entfernten und unter dieselben Bedingungen wie die Kontrollen brachten. Es ergab sich

eine deutliche Wachstumsbeschleunigung der nur für kurze Zeit bestrahlten Exemplare (am schönsten bei drei Minuten), bei längerer Zeit aber eine deutliche Hemmung. Nach ihrer Ansicht kann auch schon die kleinste Strahlenmenge auf lebendes Gewebe bereits eine Reizwirkung ausüben.

Schwarz, Czepa und Schindler haben nun diese Untersuchungen in zahllosen Exemplaren von Bohnen, Linsen, Hafer, Weizen, Esparsetten, Senf, Salat und Spitzwegerich mit sehr vielen Kontrollen nachgeprüft. Sie verwendeten eine ungeheuer große Anzahl von Exemplaren und Kontrollgruppen und nahmen Tausende von Einzelmessungen vor, um die sog. flukturierende Variabilität auszuschalten. Darunter versteht man die Tatsache, daß, besonders bei den Pflanzen, soviele Merkmale in so weiten Grenzen variieren, daß zur Erreichung eines einigermaßen sicheren Mittelwertes eine überaus große Zahl von Versuchen und Kontrollen vorgenommen werden müssen. So gehören z. B. Längendifferenzen um das Doppelte immer noch in den Bereich des Normalen. Die meisten Experimentatoren auf diesem Gebiete hatten nach ihrer Meinung mit viel zu wenig Exemplaren gearbeitet und sind deshalb zu falschen Resultaten gekommen. Schwarz, Czepa und Schindler stellen nämlich auf Grund ihrer Untersuchungen fest, daß es eine Wachstumsförderung bei Pflanzen nach Schwachbestrahlung nicht gibt, wohl aber eine deutliche Hemmung bei entsprechend stärkerer Dosierung.

Überblickt man all diese Versuche, an Pflanzen eine Reizwirkung schwacher Röntgen- und Radiumstrahlen zu demonstrieren, so kann man trotz der Menge zu keinem abschließenden Ergebnis kommen, denn viele Versuche erwiesen sich als unrichtig, andere wieder lieferten widersprechende Resultate.

II. Versuche mit Tieren.

Viele Autoren benützten zu ihren Versuchen tierische Zellen, da sie einen Vergleich dieser Resultate mit dem menschlichen Gewebe für geeigneter hielten als Pflanzen.

Ohne auf die technische Ausführung all dieser Experimente näher einzugehen, sei noch eine Methode erwähnt, die für all diese Untersuchungen wie geschaffen erschien, nämlich die Vitalfärbung. Das lebende Gewebe hat die Fähigkeit, injiziertes Trypanblau zu speichern. Aus dem Grad dieser Speicherung hoffte man Schlüsse

zu ziehen auf den Funktionsgrad der Zellen. Der erste, der mit dieser Methode Versuche anstellte, war A. Schmidt. Als Versuchsobjekte benützte er weiße Mäuse, denen er 4—15 Tage nach der Bestrahlung 1%ige Trypanblaulösung injizierte. Bei den bestrahlten Tieren konnte er ein früheres und intensiveres Auftreten der Färbung gegenüber den unbestrahlten feststellen. Er deutete diese Erscheinung im Sinne einer Funktionssteigerung. Halberstädter und Wolfsberg, die diese Versuche ausbauten und weiterführten, sahen wohl nach kleinen Dosen eine gesteigerte Farbstoffaufnahme, die aber nur für kurze Zeit anhielt und oft schneller wieder verschwand als bei Kontrollgewebe.

Über interessante, sich über drei Jahre erstreckende Versuche mit Seidenraupen berichten Hastings, Beckton und Woud. Neben zahlreichen schädigenden und hemmenden Wirkungen großer Röntgen- und Radiumdosen glaubten sie auch eine Förderung festzustellen, denn erstens war das Stadium der Verpuppung bei den mit Radium bestrahlten Eiern ca. 4—5 Tage kürzer als bei den Kontrollen, zweitens krochen die Larven aus röntgenbestrahlten Eiern früher aus als aus den unbestrahlten. Letztere Wirkung erstreckte sich sogar auf die Nachkommen. Diese Versuche sind deswegen beachtenswert, weil sie mit einer sehr großen Zahl von Tieren und mit großer Genauigkeit durchgeführt wurden, jedoch erfolgte leider keine genaue Angabe der Dosierung.

Schließlich sei noch F. Hoffmann erwähnt, der sich mit „Erregung und Lähmung tierischer Zellen" beschäftigte und zu diesem Zwecke Froscheier und Larven, alle in demselben Entwicklungsstadium, mit unterschiedlichen Röntgendosen bestrahlte. Er konnte bei Dosen von 20—40% der HED eine Förderung der Entwicklung und des Wachstums hervorrufen; als Beweis führt er an: 1. eine raschere Durcheilung der Entwicklungsstufen, 2. die Tiere weisen ein merkliches Plus an Körpergröße auf, 3. die Stoffwechselvorgänge sind erheblich gesteigert. Diese Förderung war jedoch nur von kurzer Dauer, denn nach 3—5 Wochen konnte Hoffmann gegenüber den Kontrollen keinen Unterschied mehr feststellen.

III. Beobachtungen und Untersuchungen an menschlichen Geweben und Organen.

Je mehr man sich mit der Klärung dieser wichtigen Fragen des Strahlenreizes beschäftigte, umso vielseitiger wurde die Fragestellung. Man begnügte sich schon längst nicht mehr mit Pflanzen oder niederen Tieren, sondern man griff einzelne Organsysteme heraus, um mit ihnen zu arbeiten.

Ein sehr dankbares Arbeitsfeld, besonders in Bezug auf den Funktionsreiz, stellten die inkretorischen Drüsen dar. Sie wurden dementsprechend auch ausgiebig zu therapeutischen Versuchen herangezogen. Aber auch an Knochen, Bindegewebe, Haut und Haaren wurde das Reizproblem studiert, nicht zuletzt aber an den Zellsystemen, die das ganze Problem eigentlich erst ins Leben gerufen hatten, an den Tumoren.

1. Innersekretorische Drüsen. Bei den innersekretorischen Drüsen wurde eine Bestrahlung meist dann vorgenommen, wenn das betreffende Organ nicht ausreichend funktionierte, also wenn eine Hypofunktion vorlag.

Wie schon früher erwähnt, war in dieser Hinsicht ein erfolgversprechendes Arbeitsgebiet in der Gynäkologie gegeben, denn die weitaus meisten Fälle von Ameno- und Oligomenorrhöen haben ihre Ursache in der Unterfunktion der Ovarien. Hier mit einem Strahlenimpuls eine Reizwirkung auszuüben war eine dankbare Aufgabe der Radiotherapie. Eine andere Frage ist es allerdings, ob die erzielten Erfolge einer direkten Reizwirkung auf den Follikelapparat zuzuschreiben sind, oder ob andere Momente wie Schädigung und Eliminierung kranker Follikel (Borak, Geller), affluxogene Wirkung (Hyperämie), allgemeine Röntgenstimulation oder innersekretorische Fernstimulation (Sahler, Borak, Werner) eine entscheidende Rolle spielen.

Ein anderes Organ, an welchem die Strahlenwirkung häufig angewendet wurde, ist die Schilddrüse. Mehrmals wurde nach Applikation von Röntgenenergie auf eine hyperfunktionierende Struma oder bei Basedow an Stelle einer Depression eine Steigerung der hyperthyreotischen Symptome beobachtet. Kienböck berichtet 1914 von einem solchen Fall; Holfelder führte diese Erscheinungen auf eine Reizwirkung zu kleiner Dosen zurück und verlangt die Anwendung größerer Strahlenmengen. Andere Autoren wie Schwarz, Czepa, Pordes, auch Haudek und Kriser, sowie Sielmann beobach-

teten das Gegenteil, nämlich Steigerung der Drüsenfunktion nach zu großen Strahlendosen und betonen die Notwendigkeit, nur mit kleinen Dosen vorzugehen.

Pankreas-Schwachbestrahlung wurde schon erwähnt. Stephan hatte sie bei zwei schweren Fällen von Diabetes mellitus versucht und hat auch bei beiden eine Senkung der Zuckerausscheidung erreicht; allerdings hielt sie nur einige Tage an.

Reizbestrahlungen der Nebennieren wurden vorgenommen, um eine Einwirkung der Strahlenenergie auf den Adrenalingehalt des Blutes zu studieren. A. Hirsch legte auf Veranlassung seines Lehrers O. David bei Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden die Nebennieren operativ frei und bestrahlte sie mit 1, ¾, ½ und ¼ HED. Als Kontrolle diente jeweils die unbestrahlte Nebenniere der anderen Seite. Bei den mit 1 HED bestrahlten Tieren enthielt das Organ in 86% weniger, in 14% mehr Adrenalin als die Kontrolle. Nach Anwendung von ¾ und ½ HED sind Herabsetzung und Steigerung gleich, nach Bestrahlung mit ¼ HED fand er aber in 100% der Fälle eine erheblich gesteigerte Adrenalinproduktion.

2. Andere menschliche Organe und Gewebe. Stephans Reizbestrahlung der Milz bei hämorrhagischen Diathesen wurde schon erwähnt, ebenso seine damit zusammenhängende Theorie über die Blutgerinnung und ihre Widerlegung. Die beobachtete Beschleunigung der Blutgerinnung hat sich bei späteren Untersuchungen vollständig bestätigt, nicht aber seine Theorie.

Einen interessanten Versuch am eigenen Körper machte Simons. Er ließ nämlich auf zwei Fingernägel seiner linken Hand ⅓ bzw. 1/6 HED einwirken und konnte durch exakte Messungen nachweisen, daß die bestrahlten Gebilde gegenüber den unbestrahlten der rechten Hand um ½ mm länger waren. Czepa, der dieses Experiment an 20 Personen wiederholte, konnte diese Ergebnisse nicht bestätigen.

Während Evler angibt, daß schlaffe, ungesunde Granulationen durch Röntgenbestrahlung ein frisches, körniges Aussehen bekommen, stellt Haberlandt im Gegensatz hierzu fest, daß in einem bestrahlten Wundgebiet die Proliferationsvorgänge deutlich gehemmt sind. Auch am heilenden Knochen, am Kallus, wurde der Einfluß der Strahlen untersucht. Tamann, der an Tieren dementsprechende Versuche anstellte, glaubte aus dem Verhalten des Kallus und der Art der Verkalkung auf einen Strahlreiz auf Peri- und Endost schließen zu dürfen.

Dem Bindegewebe schreiben viele Röntgenologen bei der Heilung der verschiedensten Geschwürsprozesse und der malignen Tumoren eine große Bedeutung zu. Schulze-Berge stellte z. B. für das Ulcus ventriculi eine Bindegewebsreizdosis von 40% der HED fest und erzielte Heilung. Stephans Vorstellung über die Vorgänge der Tuberkuloseheilung nach Bestrahlung gipfelte darin, daß die Strahlenenergie auf die Epitheloidzellen, die ja bindegewebiger Herkunft sind und durch Phagocytose der Tbc-Bazillen zur Ausheilung eines Tuberkels wesentlich beitragen, einen Reiz zur vermehrten Tätigkeit ausübt.

Auch bei der Ca-Heilung durch Röntgen- und Radiumbestrahlung erklärten Opitz, Stephan u. a. den Strahleneffekt durch Schädigung der Tumorzellen und gleichzeitige Reizung des Bindegewebes. Exner geht noch einen Schritt weiter, indem er behauptet, das hervorstechendste Merkmal der Strahlenwirkung des Radiums bestehe in der Neubildung von Bindegewebe, welches die Epithelzellen erdrückt und erdrosselt, erst nach längerer Strahleneinwirkung trete eine Degeneration der Ca-Zellen ein. Die Theorie, daß die Bindegewebswucherung der Primärvorgang bei der Heilung eines Karzinoms sei, hat viele Gegner, besonders aber auch aus dem Lager der pathologischen Anatomen. So erklärt z. B. B. Fischer auf Grund histologischer Untersuchungen, daß die Krebsheilung nur der zerstörenden Wirkung der Strahlen zuzuschreiben sei. Auch Caspari und Perthes lehnen eine Reizwirkung auf das Bindegewebe als Ursache der Ca-Heilung ab. Wintz sieht die Funktion des Bindegewebes darin, die zerstörten Tumorzellen zu ersetzen, nicht durch vermehrte Wucherung zu erdrücken.

3. Tumoren. Die größte Bedeutung hat die Frage der Reizwirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen im Sinne einer Wachstumssteigerung ohne Zweifel bei den Tumoren, insbesondere beim Karzinom. Ansicht steht gegen Ansicht, Erfahrung gegen Erfahrung. Zweifelsohne wurden Fälle beobachtet und beschrieben, die tatsächlich eine Reizwirkung zu beweisen schienen. Aus der Fülle der Literatur seien nur die wichtigsten angeführt.

Holfelder berichtet von einem Fall eines großen, exulcerierten Kankroids auf dem Scheitel einer Patientin. Nach Bestrahlung trat rasche Rückbildung ein, aber gleichzeitig zeigte ein bisher übersehenes kleines Kankroid am linken Ohr ein überstürztes und schrankenloses Wachstum und war durch Röntgenstrahlen nicht mehr zu beeinflussen, sodaß bald der Tod eintrat. Bei genauerem

Studium dieses Falles stellte sich heraus, daß das linke Ohr, das am Rande des Strahlenkegels lag, eine Reizdosis erhalten hatte.

Auf dem Gynäkologenkongreß 1913 zu Halle berichtete Gauß von 64 operierten Ca-Fällen, von welchen 43 nachbestrahlt wurden, um ein Rezidiv zu verhindern. Aus seiner Zusammenstellung geht hervor, daß 21 mit großen Dosen bestrahlte Patientinnen keine Rezidive bekamen, während die übrigen 23 an Ca starben. Die Anwendung geringer Röntgendosen schien nach seiner Ansicht dadurch schädlich zu wirken, daß sie wahrscheinlich die nach der Operation zurückgebliebenen Ca-Zellen zu schnellerem Wachstum anreizten.

Eberler und Fürth berichten von einer deutlichen Reizwirkung bei einer Patientin mit Clitoris-Ca nach ungenügender Radiumbestrahlung. Analog dazu ist der Fall von Wieser. Ein Penis-Ca, das an allen Seiten größere Dosen Röntgenlicht erhielt, bildete sich gut zurück, bis auf eine kleine Stelle, die zufällig ungenügend von den Strahlen getroffen wurde und rasend weiterwuchs.

Der eingangs schon erwähnte Fall von Ritter und Lewandowsky ist eine starke Stütze für die Annahme einer wachstumsfördernden Wirkung geringer Strahlendosen auf das Ca. Die von ihnen bestrahlten Hautmetastasen eines Ovarial-Ca zeigten an den schwach bestrahlten Stellen eine auffallende Vermehrung der Tumorzellen, die bedeutend stärker war als an den unbestrahlten. Rückbildung war nur an den am stärksten bestrahlten Partien nachzuweisen.

Ein ähnliches Ergebnis erzielte Jüngling. Einen rings um den Thorax gehenden Panzerkrebs der Mamma teilte er in verschiedene Felder ein und bestrahlte sie mit 10, 20, 35, 100 und 120% HED. Bei den niederen Dosen sah er gar keine Wirkung, bei 100% Rückbildung, bei 120% Schwund des Ca.

IV. Tierexperimentelle Untersuchungen zum Reizproblem bei Tumoren.

1913 zeigte Lazarus in der Berliner med. Gesellschaft Tumormäuse, die mit schwachen Dosen bestrahlt worden waren und gegenüber den unbestrahlten Kontrollen eine Wachstumszunahme der Tumoren aufweisen. Er warnte auf Grund dieser Beobachtung vor Anwendung zu kleiner Dosen bei der Strahlentherapie des menschlichen Ca.

Ausgedehnte Versuche mit viel Material stellten, ähnlich wie Schwarz, Czepa und Schindler bei Pflanzen, Nather und Schinz mit Mäusen an. Sie bestrahlten 200 Mäuse, denen man ein Ca intramuskulär in einen Hinterschenkel eingeimpft hatte. Die Mäuse starben nach Applikation von 1 HED sehr rasch, weshalb immer Teilbestrahlungen vorgenommen werden mußten. Nach dem spontanen Tod der Tiere wurde jedesmal das genaue Gewicht der Tumoren festgestellt. Sie faßten ihre Versuchsergebnisse dahin zusammen, daß: „... einmalige Bestrahlung mit kleinen Dosen keinen formativen Reiz erkennen läßt. Es wurde weder Lebensverkürzung noch rapides Tumorwachstum noch beschleunigtes Wachstum pro die beobachtet. Vielmehr wurde das Tumorwachstum gehemmt und das Leben verlängert: Heilwirkung. Bei höheren Dosen nahm die Lebensverlängerung wieder ab: Allgemeinwirkung." Die Verfasser ziehen den Schluß, daß man für die Ca-Behandlung bei Menschen das Bestehen einer wachstumsanregenden Wirkung auf den Tumor nicht anzunehmen brauche.

Einen anderen experimentellen Beitrag liefert Piccaluga. Es gibt drei Arten der Krebsbekämpfung: 1. lokale Wirkung auf die Tumorzellen, die dadurch zum Absterben gebracht werden (Seitz und Wintz); 2. Anregung der Abwehrreaktion des umgebenden Gewebes (Werner); 3. Allgemeinwirkung auf den Organismus, der im Kampf gegen das Ca unterstützt werden soll. Von dem letzten Punkt verspricht er sich am meisten, denn er wird gestützt durch Experimente von Caspari, Opitz u. a. Caspari hebt bei seinen Untersuchungen hervor, daß Allgemeinbestrahlungen auch die lokale Bindegewebswucherung anregen. Piccaluga glaubt nun, daß man derartige Vorgänge am einwandfreiesten mit dem O_2-Bedarf der einzelnen Gewebe nachweisen könnte. Er bedient sich hiezu der Methode Ehrlichs, der festgestellt hat, daß lebendes Gewebe eine Methylenblaulösung zur farblosen Leukobase reduzieren kann. Die verschieden lange Zeit, die das einzelne Gewebe zu dieser Reduktion braucht, sieht Piccaluga als Indikator für die Intensität der Zelltätigkeit an. Bei Untersuchungen an Tumoren kommt er zum Ergebnis, daß Geschwülste ein sehr lebhaftes Reduktionsvermögen besitzen und daß die Tumorzellen gegenüber Röntgenstrahlen direkt empfindlich sind. Die Veränderung des Reduktionsvermögens ist proportional den angewendeten Dosen. Bei 200—300% der HED tritt vollständige Zerstörung ein, 100—150% haben keine genügende Wirkung, 20—30% verursachen bei Tumorzellen keine wesentliche Änderung, wohl aber bei normalem Gewebe. Die hierauf

an normalen Geweben angestellten Versuche ergaben folgende Resultate: 10% der HED führen bei Milz und Pankreas schon nach 12 Stunden zu vollständiger Reduktion (normal nach 24 Stunden), 30% bei Leber und Niere schon nach 2—3 Stunden (normal nach 18 und 12 Stunden). Bei Bestrahlung mit 60% sind Leber und Niere unverändert, bei Milz und Lunge dagegen Verringerung der Reduktionswerte festzustellen, während 120—150% bei allen Organen die Reduktionsfähigkeit herabsetzt. Piccaluga faßt die Ergebnisse in folgenden Worten zusammen: „Es scheint daher klar, daß Röntgenstrahlen eine direkte Wirkung auf die Zellfunktionen ausüben, und daß diese durch geringe Dosen in allen Organen gesteigert werden können." Er stellt weiterhin fest, daß im allgemeinen auf eine Bestrahlung eine Periode der Reizung folgt, die um so kürzer ist, je intensiver die Bestrahlung war. Waren die Dosen groß, so erfolgte eine umso schwerere Reaktion im depressiven Sinne, je mehr die physiologische Grenze überschritten war.

D. Zusammenfassung.

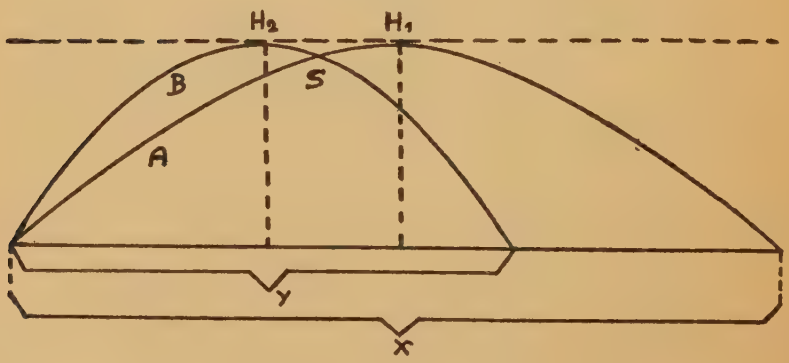
Bei der Durchsicht des umfangreichen Schrifttums und bei der kritischen Betrachtung der zahlreichen Versuche, die eine Reizwirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen beweisen oder widerlegen sollten, kam ich zu folgendem zusammenfassenden Ergebnis:

1. Jahrelang bestand keinerlei Zweifel, daß die Strahlenwirkung bei malignen Tumoren eine zellzerstörende, abbauende sei, bis verschiedene deutsche und ausländische Berichterstatter Beobachtungen veröffentlichten, wonach Geschwülste nach Bestrahlung ungehemmt und beschleunigt weiterwuchsen und rasch metastasierten. Dieses „Wildwerden" der Tumoren wurde einer Reizwirkung der Strahlen zugeschrieben.
2. Bei der Untersuchung der Frage, warum die Strahlen in dem einen Falle Gewebe zerstören, im anderen aber zu stärkerem Wachstum anregen, kam man zu dem Ergebnis, daß der Dosierung der Strahlenmenge die ausschlaggebende Rolle zukomme.
3. Als Arbeitshypothese wurde diesem Reizproblem das Arndt-Schulz'sche Gesetz zugrundegelegt, nach welchem kleine Dosen reizen, große lähmen, und extrem große töten.
4. Da jede Zelle drei Zentren hat (ein formatives, ein nutritives und ein funktionelles Zentrum), kann ein Reiz, der

auf diese Zentren einwirkt, sich in einem beschleunigten Wachstum oder in einer gesteigerten Funktion auswirken. Daher Unterscheidung von Wachstumsreiz und Funktionsreiz.

5. In der Folge wurde die Reizwirkung schwacher Strahlendosen dort versucht, wo bei einem unterfunktionierenden Organ eine Funktionssteigerung durch kleine Strahlenmengen zu erwarten war. In diesem Sinne wurde die Röntgen-Schwachbestrahlung auf fast allen klinischen Gebieten mit Erfolg angewandt.
6. Um die zweifellos beobachtete Reizwirkung von Röntgen- und Radiumstrahlen theoretisch zu erklären, unterscheiden viele Autoren zwischen direktem und indirektem Reiz. Beim direkten Reiz übt die Strahlenenergie eine Stimulation auf das Wachstum oder die Funktion der Zelle aus, indem sie direkt an einem dieser Zentren angreift. Andere Forscher erklären, daß die Strahlen in jeder Dosis immer deletär, also zerstörend wirken. Durch den Zelltod entstehen nun Stoffe, welche ihrerseits erst auf das benachbarte Gewebe einen Reiz ausüben. (Nekrohormone). Auch durch Wegräumung von Wachstumshemmungen kann nach anderer Ansicht das beschleunigte Wachstum schwach bestrahlter Tumoren hervorgerufen werden.
7. Bei genauem Studium der vielen Versuche an Pflanzen, Tieren und Tumorgewebe kommt man zu folgendem Resultat, dessen graphische Darstellung Abbildung 3 zeigt. Kurve A

Abbildung 3.



stellt den normalen Lebenslauf des Versuchsobjektes dar, z. B. einer Pflanze. Bei H_1 hat sie ihre höchste Lebensstufe erreicht, um dann wieder ihrem Ende zuzuwachsen. Ihre Lebenslänge ist also die Strecke x. Läßt man nun eine bestimmte Strahlenmenge einwirken, so übt diese einen Reiz aus und die Lebenskurve B erreicht schon bei H_2 ihren Höhepunkt, also viel früher wie A. Während also die unbestrahlte Pflanze ihren Gipfel noch nicht erreicht hat, befindet sich die bestrahlte Pflanze bereits auf ihrem absteigenden Ast (S). Ihre Lebenslänge, dargestellt durch die Strecke y, ist also um ein gutes Stück kürzer als die Pflanze A. Zusammengefaßt läßt sich also feststellen, daß der Reiz, den die Strahlen auf lebendes Gewebe ausüben, sich in einem beschleunigten Lebensablauf zeigt: er übt eine Stimulation der Zelltätigkeit aus. Mit dieser Theorie lassen sich alle Versuchsergebnisse erklären.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Universitätsprofessor Dr. Heinrich Eymer für die Übernahme des Referates und Herrn Professor Dr. Voltz für die freundliche Überlassung des Themas und für die liebenswürdige Unterstützung bei der Abfassung meiner Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literaturangabe.

Meyer:	Handbuch der gesamten Strahlenheilkunde.
Lazarus:	Handbuch der gesamten Strahlenheilkunde.
Krönig-Friedrich:	Physikalische und biologische Grundlagen der Strahlentherapie.
Beller:	Reizbestrahlung der Netzorgane (Inaug.-Diss.).
Caspari:	Theoretisches zur Strahlenwirkung. Deut. Med. Wschr.
„	Weiteres zur biologischen Grundlage der Strahlenwirkung. Strahlentherapie 18/1.
Dessauer:	Über das Wesen der Strahlenwirkung im Körper. Med. Kl. 1924, Nr. 15.
Frick-Krüger:	Gilt das Arndt-Schulz'sche Gesetz für Röntgenstrahlen. Ztschr. f. Kl. Med. 1923, Bd. 99.
Holthausen:	Wirkung der Röntgenstrahlen in biologischer Hinsicht. Strahlentherapie 46/2.
Holzknecht:	Gibt es eine Reizwirkung der Röntgenstrahlen. Mü. med. Wschr., Nr. 24.
Holzknecht und Pordes:	Zur Erkenntnis des Wesens d. Röntgenwirkung. Wien. klin. Wschr. 1925, Nr. 41.
„ „	Ideenbewegung, Naturgesetz usw. zur Frage der Röntgenreizwirkung. Strahlentherapie 16/6.
Nather-Schintz:	Tierexperiment. Röntgenstudien zum Krebsproblem. 1. Gibt es eine Reizwirkung? Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurgie. 1923, Nr. 36.
Schwarz, Czepa und Schindler:	Zum Problem der wachstumsfördernden Reizwirkung der Röntgenbestrahlung bei höheren Pflanzen. Fortschritte 31.
Simons:	Experimenteller Beitrag zum Problem der wachstumssteigernden Wirkung der Röntgenstrahlen auf normales menschliches Gewebe. Fortschritte 30/3—4.
Czepa:	Das Problem der wachstumsfördernden und funktionssteigernden Röntgenwirkung. Strahlentherapie 16.
Martius:	Über den Begriff „Reiz" in der Röntgenologie. Fortschritte 33.
Holfelder:	Med. Klin. 1921, S. 173.
Jüngling:	Fortschritte 30.
Ritter und Lewandowsky:	Strahlentherapie 4.

Stephan:	Strahlentherapie 11.
„	Deutsche Med. Wschr. 1920, S. 312.
Piccaluga:	Strahlentherapie 16.
Callomon:	Strahlentherapie 1.
Verworn:	Allgemeine Physiologie 1899.
Hoffmann:	Strahlentherapie 8.
„	Strahlentherapie 14.
Halberstädter und Simons:	Fortschritte 28.
Falta und Schwarz:	Berl. klin. Wsch. 1911, S. 605.
Brock:	Strahlentherapie 11.
Schmidt:	Strahlentherapie 13.

Lebenslauf.

Ich wurde am 9. 12. 1911 in Metz als Sohn des Realschul-Professors Paul Gstoettner geboren. Nach Kriegsende wurden wir aus Metz ausgewiesen und kamen nach Memmingen, wo ich die Volksschule besuchte. 1922 trat ich in das dortige Progymnasium ein, meine weitere Gymnasialausbildung erhielt ich in Kempten, wo ich 1931 die Reifeprüfung bestand. Im selben Jahre immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München und widmete mich dem Studium der Medizin. 1933 bestand ich in Erlangen das Physikum, die klinischen Semester verbrachte ich in Königsberg und München. 1936 beschloß ich mein Studium mit dem medizinischen Staatsexamen. Zur Zeit bin ich als Medizinalpraktikant an der Med. Universitätspoliklinik tätig.

PILGER
DRUCK